

Universidade Federal do Maranhão
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Doutorado

**ANÁLISE DO PERFIL LIPIDÔMICO E DO RISCO
CARDIOVASCULAR NA PRÉ E PÓS MENOPAUSA**

IARA ANTONIA LUSTOSA NOGUEIRA

São Luís
2017

IARA ANTONIA LUSTOSA NOGUEIRA

ANÁLISE DO PERFIL LIPIDÔMICO E DO RISCO CARDIOVASCULAR NA PRÉ E PÓS MENOPAUSA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto

São Luís
2017

Nogueira, Iara Antonia Lustosa.

Análise do perfil lipídico e do risco cardiovascular na pré e pós menopausa / Iara Antonia Lustosa Nogueira. - 2017.

132 f.

Orientador(a): José Albuquerque de Figueiredo Neto.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2017.

1. Climatério. 2. Lipídeos. 3. Lipidômica. 4. Menopausa. 5. Risco Cardiovascular. I. Figueiredo Neto, José Albuquerque de. II. Título.

IARA ANTONIA LUSTOSA NOGUEIRA

ANÁLISE DO PERFIL LIPIDÔMICO E DO RISCO CARDIOVASCULAR NA PRÉ E PÓS MENOPAUSA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Aprovada em 25 / 05 / 2017

Banca Examinadora

Prof. Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto
Orientador
Universidade Federal do Maranhão

Profa Dra Marize Campos Valadares Bozinis
Examinadora externa a Universidade
Universidade Federal de Goiás

Profª Dra Alcione Miranda dos Santos
Examinadora Interna
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr Vinicius José da Silva Nina
Examinador Interno
Universidade Federal do Maranhão

Profª Dra Rosangela Fernandes Lucena Batista
Examinadora externa ao Programa
Universidade Federal do Maranhão

RESUMO

A menopausa constitui um processo fisiológico que acomete as mulheres entre 40 e 50 anos, porém traz consequências substanciais para a saúde, que variam de distúrbios no metabolismo lipídico e glicídico a alterações no sono, aumentando a exposição para as doenças cardiovasculares. Esta pesquisa teve como objetivo analisar o perfil lipidômico e o risco cardiovascular na pré e pós menopausa, para melhor entender os possíveis mecanismos que aumentam os riscos cardiovasculares após a menopausa. Foi uma pesquisa transversal analítica, que foram avaliadas 184 mulheres, com idade entre 40 e 65 anos. Dados sociodemográficos, clínicos, antropométricos e exames laboratoriais foram obtidos, bem como informações sobre comorbidades, como diabetes, dislipidemia, hipertensão e síndrome metabólica. A estratificação do risco cardiovascular em 10 anos foi realizada utilizando a equação de Framingham e o escore global de risco. Do total das participantes, foram selecionadas aleatoriamente, 40 amostras sanguíneas, para a análise lipidômica, utilizando a técnica de espectrometria de massa. As participantes tinham uma média de idade de 50 anos (DP 6,8), na qual 55% delas estavam na pós-menopausa. Pelo escore de Framingham, a maioria das mulheres foram classificadas em baixo risco, sendo que na pré menopausa a frequência foi de 95,1% e na pós menopausa de 74,5% para doença cardiovascular em 10 anos, apesar do percentual elevado dos fatores de risco, como dislipidemia (72,6%), síndrome metabólica (50%), resistência insulínica (50,9%) e diabetes (16,7%), na pós menopausa. Já a estratificação pelo escore global de risco mostrou que 64,6% das mulheres na pré-menopausa e 29,4% na pós-menopausa foram classificadas como baixo risco, enquanto que 22% e 62,8% estavam na categoria de alto risco, respectivamente. Na análise lipidômica, verificou-se que espécies lipídicas apresentavam concentrações aumentadas na pós menopausa, destacando-se as ceramidas (N.C23:0.Cer; N.C23:0(OH).Cer e N.C24:0(OH).Cer) com *Fold Change* de 1,68, 1,59 e 1,58, respectivamente. Observou-se também que 14 metabólitos apresentaram diferença significativa entre pré e pós menopausa, principalmente espécies de ceramidas. Foram identificadas correlações fortes e positivas entre vários metabólitos com glicemia

em jejum, hemoglobina glicada, colesterol total, LDL e triglicerídeos. Destacam-se as associações entre as espécies de ceramidas (N.C10:0.Cer) e lisofosfatidiletanolamina (LPE.a.C18:0) com a glicemia em jejum ($r=0,83$ e $r=0,73$; $p<0,05$, respectivamente) e com a hemoglobina glicada ($r=0,81$ e $r=0,75$; $p<0,05$, respectivamente). Os dados obtidos nos permitiram concluir que as mulheres na pós menopausa apresentavam um risco para DCV aproximadamente três vezes maior que na pré menopausa e que o escore de Framingham parece subestimar o risco cardiovascular no climatério, enquanto que o escore global estratifica mais adequadamente, uma vez que foi condizente com os fatores de risco para DCV observados nesta população. Mas, o principal achado deste estudo foram as importantes alterações nos lipídeos detectadas na pós menopausa, especialmente na classe das ceramidas, além das correlações com marcadores glicídicos e lipídicos clássicos que poderão ser úteis para investigar doenças associadas a esta fase.

Palavras-chave: Climatério, Lipídeos, Lipidômica, Menopausa, Risco Cardiovascular.

ABSTRACT

Menopause is a physiological process that affects women during their late 40s or early 50s, but it has substantial health consequences, varying from disturbances in the lipid and glucose metabolism to changes in sleep, increasing exposure to cardiovascular disease. The aim of this study was to analyze the lipid profile and cardiovascular risk in pre and post menopause, in order to better understand the possible mechanisms that increase cardiovascular risks after menopause. It was a cross-sectional analytical study, including evaluated 184 women aged to 40 to 65 years. Socio-demographic, clinical, anthropometric and laboratory data were obtained as well as comorbidities, such as diabetes, dyslipidemia, hypertension and metabolic syndrome. The stratification of cardiovascular risk in 10 years was performed using the Framingham equation and the overall risk score. A total of 40 participants blood samples of this total were randomly selected for serum lipidic analysis, using mass spectrometry. Participants mean aged of 50 (SD 6.8) years and 54.8% were defined as postmenopausal. From the Framingham score, most women were classified as low risk, with 95.1% frequency for cardiovascular disease in 10 years in premenopausal women and 74.5% in those postmenopausal, despite the high percentage of risk factors, such dyslipidemia (72.6%), metabolic syndrome (50%), insulin resistance (50.9%) and diabetes (16.7%) in postmenopausal. Stratification by the global risk score was more adequate, that is, 64.6% of premenopausal women and 29.4% of postmenopausal women were classified as low risk, whereas 22% and 62.8% were in the high risk category, respectively. In lipidic analysis, lipid species were found to have increased concentrations in postmenopausal women, with the most notable being ceramides (N.C23: 0.Cer; N.C23:0(OH).Cer and N.C24:0(OH).Cer) with *Fold Change* of 1.68, 1.59 and 1.58, respectively. It was also observed that 14 metabolites showed a significant difference between pre and post menopause, mainly ceramide species. Strong and positive correlations were identified between several metabolites with fasting glucose, glycated hemoglobin, total cholesterol, LDL and triglycerides. Highlight the associations between the species ceramides (N.C10:0.Cer) and lysophosphatidylethanolamine (LPE.a.C18:0) with fasting glucose ($r = 0.83$ and $r = 0.73$, $p < 0.05$, respectively) and with glycated hemoglobin ($r = 0.81$ and $r =$

0.75, $p < 0.05$, respectively). The data obtained allowed us to conclude that postmenopausal women had a CVD risk that was approximately three times higher than in premenopausal women, and that the Framingham score seemed to underestimate cardiovascular risk in the climacteric, whereas the overall score stratified more adequately once which was consistent with the CVD risk factors observed in this population. However, the main findings of this study were the important lipid changes detected in postmenopausal women, especially in the class ceramides, as well as correlations with classical glycolic and lipid markers that may be useful to investigate diseases associated with this phase.

Keywords: Climacteric, Lipids, Lipidomics, Menopause, Cardiovascular Risk.